



明諾凱凍晶乾燥注射劑200毫克

Minjuvi powder for concentrate for solution for infusion 200 mg

衛部菌疫輸字 第 001276 號

限由醫師使用

版本日期 2025-01-18

1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分：tafasitamab

每瓶含有200毫克tafasitamab

回溶配製後每毫升含有40毫克tafasitamab

1.2 賦形劑

Sodium citrate dihydrate、Citric acid monohydrate、Trehalose dihydrate、Polysorbate 20

1.3 劑型

凍晶乾燥注射劑。

1.4 藥品外觀

白色至淡黃色凍晶粉末，包裝於單一劑量的玻璃小瓶中。

2 適應症

MINJUVI[®]與lenalidomide併用及接續單獨使用，適用於治療復發型(relapsed)或難治型(refractory)且不適合接受自體幹細胞移植(ASCT)的瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)成人病人。[病人族群選擇請參閱臨床試驗資料(12)]

本適應症係依據最佳客觀反應率(ORR)獲得加速核准 [請參閱臨床試驗資料(12)]，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

3 用法及用量

3.1 用法用量

MINJUVI[®]必須由具備癌症治療經驗的專業醫療人員施用。

建議的前置用藥

在輸注tafasitamab的30分鐘至2小時前，應給予可降低輸注相關反應的前置藥物。針對前3次輸注時未出現輸注相關反應的患者，後續輸注時可選擇不給予前置藥物。

前置用藥可能包含退燒藥(例如paracetamol)、組織胺H1受體阻斷劑(例如diphenhydramine)、組織胺H2受體阻斷劑(例如cimetidine)，或葡萄糖皮質素(例如methylprednisolone)。

輸注相關反應的處置

發生輸注相關反應(第2級和以上)時，應中斷輸注。此外，應開始給予適當的症狀治療。徵兆和症狀緩解或降至第1級後，可以較慢的速度恢復MINJUVI®輸注(請參閱表1)。

如病人發生過第1級至第3級的輸注相關反應，應在往後的tafasitamab輸注前給予前置藥物。

劑量學

MINJUVI®建議劑量為依體重12 mg/kg，按下列投藥時間表以靜脈輸注方式給予：

- 第1週期：該週期第1、4、8、15及22天給予輸注。
- 第2及第3週期：該週期第1、8、15及22天給予輸注。
- 第4週期直到疾病惡化：每一週期第1及15天給予輸注。

每一週期長度為28天。

此外，在每一週期的第1天到第21天，應給予病人lenalidomide，建議起始劑量為每天25 mg。lenalidomide起始劑量和後續用藥可依 lenalidomide 的完整處方資訊調整。

MINJUVI®與lenalidomide合併使用最多12個週期。

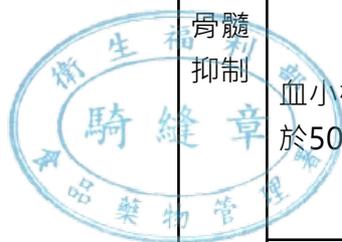
在併用lenalidomide治療達最多十二個週期後，應停用lenalidomide。病人應在每個28天週期的第1天和第15天繼續接受MINJUVI®的單方治療，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。

劑量調整

表1為發生不良反應時的劑量調整建議。關於lenalidomide的劑量調整請參閱lenalidomide完整處方資訊。

表 1：發生不良反應時的劑量調整

不良反應	嚴重度	劑量調整
輸注相關反應	第2級(中度)	<ul style="list-style-type: none"> • 立刻中斷MINJUVI®輸注並處置徵兆與症狀。 • 一旦徵兆與症狀緩解或減輕至第1級，恢復MINJUVI®輸注，輸注速率應不大於先前發生輸注反應之輸注速率的50%。若病人在接下來1小時內未發生進一步反應且生命徵象穩定，可於耐受情況下每30分鐘逐漸增加輸注速率，直到先前發生輸注反應的輸注速率為止。
	第3級(重度)	<ul style="list-style-type: none"> • 立刻中斷MINJUVI®輸注並處置徵兆與症狀。 • 一旦徵兆與症狀緩解或減輕至第1級，恢復MINJUVI®輸注，輸注速率應不大於先前發生輸注反應之輸注速率的25%。若病人在接下來1小時內未發生進一步的反應且生命徵象穩定，可於耐受情況下每30分鐘逐漸增加輸注速率，最高直到先前發生輸注反應之50%速率。 • 若重新輸注後再次發生反應，則立即停止輸注。
	第4級(危及生命)	<ul style="list-style-type: none"> • 立即停止輸注並永久停用MINJUVI®。



骨髓抑制	血小板計數低於50,000/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停使用MINJUVI[®]與lenalidomide並每週監測完整血球計數，直到血小板計數恢復至50,000/μL或更高為止。 • 血小板計數回到\geq50,000/μL時，以相同劑量恢復使用MINJUVI[®]，並以較低劑量使用lenalidomide。有關lenalidomide劑量調整請參閱lenalidomide完整處方資訊。
	嗜中性白血球計數低於1,000/ μ L至少7天或 嗜中性白血球計數低於1,000/ μ L且體溫上升至38°C或以上或 嗜中性白血球計數低於500/ μ L	<ul style="list-style-type: none"> • 暫停使用MINJUVI[®]與lenalidomide並每週監測完整血球計數，直到嗜中性白血球計數恢復至1,000/μL或更高為止。 • 嗜中性白血球計數回到\geq1,000/μL時，以相同劑量恢復使用MINJUVI[®]，並以較低劑量使用lenalidomide。有關lenalidomide劑量調整請參閱lenalidomide完整處方資訊。

給藥方式

MINJUVI[®]需經回溶及稀釋後供靜脈輸注方式施用。

- 第一週期的第一次輸注中，前30分鐘的靜脈輸注速率應為70 mL/h；之後應增加輸注速率，達目標2.5小時內完成第一次輸注。
- 所有後續輸注應於1.5至2小時內完成輸注。
- 如發生不良反應，應考慮按表1建議調整劑量。
- MINJUVI[®]不得與其他藥物於同一輸注管線一起施用。
- MINJUVI[®]不得以靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)方式給予。

藥品給予前之回溶與稀釋的配製說明請參閱(3.2)調製方式。

3.2 調製方式

MINJUVI[®]無菌、不含防腐劑，包裝於單一劑量的玻璃小瓶。

MINJUVI[®]於輸注前需先回溶並稀釋。

請以適當的無菌操作技術進行回溶和稀釋配製。

回溶說明

- 依病人體重決定tafasitamab劑量：將患者體重(kg)乘以12 mg。接著計算需要的tafasitamab瓶數(每一小瓶內含200 mg tafasitamab) [請參閱用法用量(3.1)]。
- 以無菌針筒將5.0 mL的無菌注射用水緩慢加入每一支 MINJUVI[®]小瓶中。注入時應沿瓶壁流入，而非直接沖向凍晶粉末。
- 輕輕轉動玻璃小瓶來幫助凍晶粉末溶解。不可用力搖晃或轉動小瓶。在所有固體完全溶解前勿取出內容物。凍晶粉末應於5分鐘內完全溶解。
- 回溶後的藥液看起來應為透明至淡黃色藥液。繼續作業前，請目測確認並無懸浮顆粒或變色狀況。若藥液混濁、變色或含有明顯顆粒，請將玻璃小瓶丟棄。

稀釋說明

- 應使用一包內含250 mL 0.9%氯化鈉注射用液之輸注袋。
- 計算所需40 mg/mL tafasitamab回溶藥液量。自0.9%氯化鈉輸注袋抽出等量的體積，將其丟棄。
- 從玻璃小瓶中抽出所需tafasitamab回溶藥液總量 (mL)，緩慢注入0.9%氯化鈉輸注袋中。將玻璃小瓶內任何未使用的tafasitamab丟棄。
- 稀釋後藥液的最終濃度應介於2 mg/mL至8 mg/mL tafasitamab。
- 透過緩慢倒立輸液袋來輕輕混合藥液。不可搖晃。
- 請於配製完成後立即使用，若未立即使用，調製後的藥液需儲存於適當條件並於期限內使用完畢 [請參閱效期(13.2)]。

應依照當地法規丟棄任何未使用完的藥品或廢棄物質。

除本節(3.2)提及的藥品外，本藥品不得與其他藥品混合。

搭配標準輸注材料使用未曾觀察到不相容性。

3.3 特殊族群用法用量**小兒**

尚未建立MINJUVI[®]於小於18歲之小兒病人的安全性及療效。

目前尚無資訊。

老年人

≥65歲之老年病人不需調整劑量 [請參閱老年人(6.5)、藥物動力學特性(11)]。

腎功能不全

輕度至中度腎功能不全的病人不需調整劑量。目前尚無資料提供重度腎功能不全病人的劑量調整建議 [請參閱腎功能不全(6.7)、藥物動力學特性(11)]。

肝功能不全

輕度肝功能不全的病人不需調整劑量。目前尚無資料提供中度至重度肝功能不全病人的劑量調整建議 [請參閱肝功能不全(6.6)、藥物動力學特性(11)]。

4 禁忌

MINJUVI[®]不得使用於已知對主成分或任何賦形劑(列於1.2賦形劑)過敏之病人。

5 警語及注意事項**5.1 警語/注意事項****5.1.1 可追蹤性**

為加強生物製劑的可追蹤性，應將給予藥品的商品名與批號清楚於病人檔案中。

5.1.2 輸注相關反應

輸注相關反應可能會發生，過去報告指出第一次輸注期間發生得更為頻繁 [請參閱副作用/不良反應(8)]。在輸注期間應對病人密切監測。應建議病人在經歷輸注相關反應的徵兆和症狀時，包含輸注24小時內的發燒、寒顫、皮疹或呼吸困難，聯繫專業醫療人員。開始

tafasitamab輸注前，便應給予病人前置用藥。視輸注相關反應嚴重度，應中斷或停止tafasitamab輸注，並實施適當的醫療處置 [請參閱用法用量(3.1)]。

5.1.3 骨髓抑制

以tafasitamab治療可能造成嚴重及/或重度骨髓抑制，包括嗜中性白血球減少症、血小板減少症與貧血 [請參閱副作用/不良反應(8)]。在治療期間及每個治療週期給藥前應監測全血球計數。應視不良反應嚴重度暫停tafasitamab輸注 [請參閱用法用量(3.1)，表1]。有關lenalidomide劑量調整說明請參閱lenalidomide完整處方資訊。

嗜中性白血球減少症

在tafasitamab治療期間曾被通報發生嗜中性白血球減少症，包括嗜中性白血球減少合併發燒。對此應考慮施用顆粒性白血球群落刺激性因子(G-CSF)，特別是第3級或第4級嗜中性白血球減少症的病人。應預期可見任何感染症狀或徵兆，並予評估和治療。

血小板減少症

在tafasitamab治療期間曾被通報發生血小板減少症。因此，應考慮暫停併用可能提升出血風險的藥物（例如血小板抑制劑、抗凝血劑）。應建議病人發生瘀血或出血徵兆或症狀時立即通報。

5.1.4 感染

於接受tafasitamab治療期間，病人曾發生致命與嚴重感染，包括伺機性感染。僅當感染經適當治療且控制良好時，才可對具有活動性感染表現的病人施予tafasitamab。具復發性或慢性感染病史的病人可能有更高的感染風險，應予適當監測。

應建議病人在出現如發燒或寒顫、咳嗽或排尿疼痛等其他可能發生感染的跡象時，聯繫專業醫療人員。

5.1.5 進行性多發性腦白質病變

在tafasitamab合併治療期間，曾被通報發生進行性多發性腦白質病變 (PML)。應監測病人是否出現新發生或惡化的神經學症狀，或疑似PML的徵兆。PML的症狀不具特異性，可能隨受影響腦部區域而異。這些症狀包括精神狀態改變、記憶喪失、言語功能缺損、運動功能缺失（一側輕癱(hemiparesis)或單肢輕癱(monoparesis)）、肢體運動失調、步態失調，以及視覺症狀，像是偏盲(hemianopia)和複視(diplopia)。疑似發生PML時，必須立即暫停使用tafasitamab。此時應考慮轉介神經內科醫師。適當診斷措施可能包括磁振造影(MRI)掃描、腦脊液JC病毒DNA檢測，以及重複進行神經學評估。若確認發生PML時，必須永久停用tafasitamab。

5.1.6 腫瘤溶解症候群

腫瘤負荷偏高且腫瘤快速增殖的病人，發生腫瘤溶解症候群的風險較高。過去曾觀察到瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)病人在接受tafasitamab治療期間發生腫瘤溶解症候群的案例。在給予tafasitamab治療前，應按當地指引採取適當措施/預防處置。應密切監測病人在接受tafasitamab治療期間是否發生腫瘤溶解症候群。

5.1.7 疫苗接種

在tafasitamab治療後，接種活性疫苗的安全性尚未被探討，也不建議在tafasitamab治療間接種活性疫苗。

5.1.8 賦形劑

本藥品每5瓶 (體重83 kg病人的劑量) 含有37.0 mg鈉，等於世界衛生組織(WHO)成人建議最大鈉攝取量2克的1.85%。

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

MINJUVI®對駕駛及操作機械能力不會造成影響，或影響可忽略。但曾有通報病人在使用tafasitamab後感到疲倦，駕駛或操作機械者應將此納入考量。

5.4 實驗室檢測

不適用。

5.5 其他注意事項

不適用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

在排除懷孕可能性前，不應對女性施予tafasitamab併用lenalidomide治療。請參閱lenalidomide 完整處方資訊。

tafasitamab的生殖和發育毒性試驗尚未進行。

目前並無懷孕女性使用tafasitamab的資料。然而，IgG已知可通過胎盤，且依據tafasitamab的藥理性質，可能會導致胎兒B細胞耗竭 [請參閱藥理特性(10)]。如於懷孕期間暴露，則應監測新生兒是否發生B細胞耗竭，並延後活性病毒疫苗接種，直到嬰兒的B細胞計數恢復 [請參閱警語/注意事項(5.1)]。

不建議在懷孕期間使用tafasitamab，或用於具生育能力但不採取避孕措施的女性。

Lenalidomide可能會對胚胎和胎兒造成傷害，不得於懷孕期間使用或用於具生育能力的女性，惟滿足lenalidomide避孕計畫全數條件者不在此限。

6.2 哺乳

目前仍未得知tafasitamab是否會分泌到人類乳汁中，但已知母體IgG會分泌到母乳中。目前並無哺乳女性使用tafasitamab的資料，且無法排除對哺乳孩童的風險。應建議女性在tafasitamab治療期間以及接受最後一劑藥物後至少3個月內，不要哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

應建議具生育能力的女性在tafasitamab治療期間，以及治療結束後至少3個月內採取有效的避孕措施。

生育力

目前尚未有tafasitamab對於生育力可能影響的評估。在動物的重複劑量毒性試驗中，未觀察到對男性和女性生殖器官的不良影響 [請參閱臨床前安全性資料(10.3)]。

6.4 小兒

尚未建立MINJUVI[®]於小於18歲之小兒病人的安全性及療效。

6.5 老年人

在L-MIND試驗接受治療的81名病人中，56名(69%)病人的年齡>65歲。>65歲病人的治療期間重度不良事件(TEAEs)發生率(55%)高於≤65歲病人(44%)。意向治療(ITT)群體中，81名病人中有36名的年齡≤70歲，45名的年齡>70歲。自≤70歲病人與>70歲病人並無觀察到療效整體性差異。

≥65歲之老年病人不需調整劑量[請參閱特殊族群用法用量(3.3)、藥物動力學特性(11)]。

6.6 肝功能不全

輕度肝臟功能不全的病人不需調整劑量。目前尚無資料提供中度至重度肝功能不全病人的劑量調整建議 [請參閱特殊族群用法用量(3.3)、藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

輕度至中度腎損傷的病人不需調整劑量。目前尚無資料提供重度腎功能不全病人的劑量調整建議 [請參閱特殊族群用法用量(3.3)、藥物動力學特性(11)]。

6.8 其他族群

不適用。

7 交互作用

尚未執行藥物交互作用的試驗。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性總結

最常見的不良反應為：感染(73%)、嗜中性白血球減少症(51%)、乏力(40%)、貧血(36%)、腹瀉(36%)、血小板減少症(31%)、咳嗽(26%)、周邊水腫(24%)、發熱(24%)、食慾降低(22%)。

最常見的嚴重不良反應為感染(26%)，包括肺炎(7%)以及嗜中性白血球減少症合併發燒(6%)。

有15%病人中因為不良反應而永久停用tafasitamab。導致永久停用tafasitamab最常見的不良反應為感染和寄生蟲感染(5%)、神經系統疾病(2.5%)，以及呼吸道、胸腔和縱膈疾病(2.5%)。

因不良反應而調整劑量或中斷治療的發生率為65%。導致tafasitamab治療中斷的最常見不良反應為血液和淋巴系統疾病(41%)。

8.2 臨床試驗經驗

不良反應列表

臨床試驗通報的不良反應係按MedDRA系統器官分類及發生率列舉。不良反應發生率係以納入81名病人的第二期樞紐試驗 MOR208C203 (L-MIND) 為依據。其中，病人暴露於 tafasitamab 時間的中位數為7.7個月。臨床試驗不良反應發生率數據是依據所有不良事件發生率，其中一部分不良反應事件可能由本藥品以外的其他原因所致，如疾病、其他藥物或無關聯之原因。

發生率定義如下：很常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、很罕見(< 1/10,000)，以及未知(無法以現有數據估算)。每一發生率類別中，不良反應均依嚴重度由高而低排列。

表 2：MOR208C203 (L-MIND)試驗中，復發型或難治型瀰漫性大型B細胞淋巴瘤病人接受 tafasitamab 後的不良反應



系統器官類別	發生率	不良反應
感染和寄生蟲感染	很常見	細菌、病毒和真菌感染 ⁺ ，包含導致致命後果的伺機性感染(如肺支氣管麴菌症、支氣管炎、肺炎和泌尿道感染)。
	常見	敗血症(包含嗜中性白血球減少性敗血症)
良性、惡性和不明的腫瘤(含囊腫和息肉)	常見	基底細胞癌
血液與淋巴系統疾病	很常見	嗜中性白血球減少症合併發燒 ⁺ 、嗜中性白血球減少症 ⁺ 、血小板減少症 ⁺ 、貧血、白血球減少症 ⁺
	常見	淋巴球減少症
免疫系統疾病	常見	血中伽瑪免疫球蛋白過低
代謝與營養疾病	很常見	低血鉀症、食慾降低
	常見	低血鈣症、低血鎂症
神經系統疾病	常見	頭痛、感覺異常、味覺異常
呼吸、胸腔和縱膈疾病	很常見	呼吸困難、咳嗽
	常見	慢性阻塞性肺病惡化、鼻塞
腸胃道疾病	很常見	腹瀉、便秘、噁心、腹痛
肝膽疾病	常見	高膽紅素血症、轉胺酶數值上升(包含ALT及/或AST上升)、 γ - 麩胺醯轉移酶(Gamma-glutamyltransferase)上升
皮膚與皮下組織疾病	很常見	皮疹(包含皮疹、斑丘疹、搔癢性皮疹、紅斑性皮疹)
	常見	搔癢、脫髮、紅斑、多汗症
骨骼肌肉與結締組織疾病	很常見	背痛、肌肉痙攣
	常見	關節痛、肢體疼痛、肌肉骨骼疼痛
腎臟和泌尿道疾病	常見	血中肌酸酐濃度上升
全身性疾病與用藥部位狀況	很常見	乏力 ⁺⁺ 、周邊水腫、發熱
	常見	黏膜發炎

檢驗項目	常見	體重減輕、C-反應蛋白上升
受傷、中毒及程序性併發症	常見	輸注相關反應

+ 關於該不良反應的進一步資訊請參閱下文。

++ 乏力泛指乏力、疲勞和身體不適。

相較於併用lenalidomide治療的發生率，當使用tafasitamab單方治療時，下列非血液學不良反應發生率至少降低10%：食慾降低、乏力、低血鉀症、便秘、噁心、肌肉痙攣，以及 C 反應蛋白上升。

選列不良反應說明

骨髓抑制

以tafasitamab治療會造成嚴重或重度骨髓抑制，包含嗜中性白血球減少症、血小板減少症與貧血 [請參閱用法用量(3.1)、警語/注意事項(5.1)]。

在L-MIND試驗中，65.4%以tafasitamab治療的病人發生骨髓抑制 (嗜中性白血球減少症、嗜中性白血球減少症合併發燒、血小板減少症、淋巴球減少症或貧血)。

骨髓抑制之處置方式為減少lenalidomide劑量或暫停其使用、暫停使用tafasitamab，及/或給予G-CSF [請參閱用法用量(3.1)、警語/注意事項(5.1)]。骨髓抑制使41%的病人暫停使用tafasitamab，並有1.2%的病人停藥。

嗜中性白血球減少症/嗜中性白血球減少症合併發燒

嗜中性白血球減少症發生率為51%。第3級或第4級嗜中性白血球減少症的發生率為49%，第3級或第4級嗜中性白血球減少症合併發燒的發生率為12%。任何嗜中性白血球減少症不良事件的持續時間中位數為8天(範圍：1-222天)；首次發生嗜中性白血球減少症時間的中位數為49天(範圍：1-994天)。

血小板減少症

血小板減少症發生率為31%。第3級或第4級血小板減少症發生率為17%。任何血小板減少症不良事件的持續時間中位數為11天(範圍：1-470天)；首次發生血小板減少症時間的中位數為71天(範圍：1-358天)。

貧血

貧血發生率為36%。第3級或第4級貧血發生率為7%。任何貧血不良事件的持續時間中位數為15天(範圍：1-535天)；首次發生貧血時間的中位數為49天(範圍：1-1129天)。

L-MIND試驗中的病人從tafasitamab合併使用lenalidomide的併用治療期轉為單獨使用tafasitamab的單方治療期時，血液學事件發生率降低至少20%，包含嗜中性白血球減少症、血小板減少症和貧血；tafasitamab單方治療時並無通報嗜中性白血球減少症合併發燒的案例 [請參閱用法用量(3.1)、警語/注意事項(5.1)]。

感染

在L-MIND試驗中，73%病人發生感染。第3級或第4級感染發生率為28%。最常見的第3級或更高級感染為肺炎(7%)、呼吸道感染(4.9%)、泌尿道感染(4.9%)以及敗血症(4.9%)。最後一次治療的

30天內，感染使< 1%病人死亡(肺炎)。

首次發生第3級或第4級感染時間的中位數為62.5天(4-1014天)。任何感染持續時間的中位數為11天(1-392天)。

感染的處置建議請參閱 (5.1)警語/注意事項。

感染使27%的病人暫停使用tafasitamab，並有4.9%的病人停藥。

輸注相關反應

在L-MIND中，有6%的病人發生輸注相關反應。所有輸注相關反應均為第1級，在發生當天便已緩解。80%輸注相關反應發生於第1週期或第2週期，其症狀包括寒顫、潮紅、呼吸困難和高血壓 [請參閱用法用量(3.1)、警語/注意事項(5.1)]。

免疫原性

與所有治療性蛋白藥品一樣，tafasitamab可能具有免疫原性。是否偵測到抗體形成會受到檢定法靈敏性與特異性的高度影響。此外，於檢定法內觀察到的陽性抗體發生率(包括中和抗體)可能會受到多項因素的影響，包括檢定方法、檢體處理方法、採樣時間點、併用藥物與既有疾病。有鑑於這些原因，將下方試驗內的抗體發生率與其他試驗的抗體發生率或其他tafasitamab產品進行比較，可能會造成誤導。

整體來說，未觀察到治療造成或治療增強的抗tafasitamab抗體。在L-MIND患有復發性或難治性DLBCL的病人中，有2.5% (81位中)存在既有抗tafasitamab抗體的病人，於藥物動力學、療效或安全性數據未觀察到具臨床意義之差異。

8.3 上市後經驗

不適用。

9 過量

若用藥過量時，應仔細檢查病人，確認是否出現不良反應徵兆或症狀，並應視情況給予適當的支持性照護。

10 藥理特性

藥物治療類別：抗腫瘤藥物、單株抗體；ATC code：L01FX12

10.1 作用機轉

tafasitamab為一種 Fc修飾的單株抗體，其作用標的為前驅B淋巴球和成熟B淋巴球表面的CD19抗原。

與CD19結合後，tafasitamab經由下列方式介導B細胞溶解：

- 與自然殺手細胞、 $\gamma\delta$ T細胞和噬菌體等免疫細胞作用
- 直接促使細胞死亡(細胞凋亡)

抗體的Fc修飾會增強抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

10.2 藥效藥理特性

用於復發型或難治型瀰漫性DLBCL病人時，tafasitamab會降低周邊血液B細胞計數。在L-MIND試驗中，經過8天治療後，相較於基準值，B細胞計數降低達97%。治療後16週內B細胞下降達到最低，可降低約100% (中位數)。

雖然周邊血液的B細胞清除為一項可測量的藥效學效應，但其並不一定與實體器官或惡性腫瘤沉積物的B細胞清除直接相關。

10.3 臨床前安全性資料

臨床前資料並未顯示對於人類的特殊危害。

重複劑量毒性試驗

tafasitamab對於B細胞的CD19抗原表現出高度的專一性。在對馬來猴以靜脈給藥的毒性試驗中，除了預期的周邊血液和淋巴組織B細胞清除外，並無其他效應。這些改變在停止治療後可回復。

致突變性/致癌性

由於 tafasitamab 為一種單株抗體，因此此藥品並未執行與適應症有關之基因毒性和致癌性試驗。

生殖毒性

過去未曾針對tafasitamab進行生殖和發育毒性試驗，也未有特定試驗評估tafasitamab對於生育力的影響。然而，在以馬來猴為對象、為期13週的重複劑量毒性試驗中，在相當於9倍之人體建議劑量12 mg/kg/week之AUC的暴露量下，並未觀察到對於雄、雌性生殖器官，或是雌性經期長度的不良影響。

11 藥物動力學特性

吸收、分佈、生物轉化及排除的資料均依據一項群體藥物動力學分析結果。

吸收

根據一項tafasitamab併用lenalidomide的分析，在每週經靜脈輸注投予12 mg/kg (加上第1週期第4天額外給予一個劑量)下，tafasitamab的平均血清波谷濃度(±標準差)為179 (±53) µg/mL。從第4週期起每14天給予藥物期間，平均血清波谷濃度為153 (± 68) µg/mL。整體最高tafasitamab 血清濃度為483 (±109) µg/mL。

分佈

tafasitamab的總分佈體積為9.3 L。

生物轉化

目前tafasitamab的確切代謝途徑尚未被確認。鑑於tafasitamab為一種人類IgG單株抗體，預期會以和內源性IgG相同的方式，經由異化作用分解為小分子胜肽和胺基酸。

排除

tafasitamab的清除率為0.41 L/天，最終排除半衰期為16.9天。長期觀察發現tafasitamab清除率會隨時間遞減，兩年後降至0.19 L/天。

特殊族群

體重(40至163 kg)對tafasitamab的藥物動力學具顯著影響，體重越高清除率與分布體積預期也越高。

年齡(16至90歲)、性別、腫瘤大小、疾病類型、B 細胞或絕對淋巴球計數、抗藥抗體、乳酸脫氫酶，以及血清白蛋白數值對於tafasitamab的藥物動力學均無具臨床意義的影響。目前仍未得知種族對於tafasitamab藥物動力學特性的影響。

腎功能不全

並未有專門的臨床試驗正式探討腎功能不全的影響。然而，觀察顯示輕度至中度腎功能不全者(Cockcroft-Gault公式計算之肌酸酐清除率 $CrCL \geq 30$ 且 < 90 mL/分)的tafasitamab藥物動力學並無具臨床意義的差異。重度腎功能不全和末期腎病($CrCL < 30$ mL/分)的影響仍為未知。

肝功能不全

並未有專門的臨床試驗正式探討肝功能不全的影響。然而，觀察顯示輕度肝功能不全者(總膽紅素 $< ULN$ 正常最大上限值，且天門冬胺酸AST $> ULN$ ，或總膽紅素為1至1.5倍ULN而AST為任何值)的tafasitamab藥物動力學並無具臨床意義的差異。中度至重度肝功能不全(總膽紅素 > 1.5 倍ULN而AST為任何值)的影響仍為未知。

12 臨床試驗資料

L-MIND試驗為一項開放性、多中心單臂試驗，試驗先併用tafasitamab及lenalidomide，再給予tafasitamab單方治療。該試驗的對象為患有復發型或難治型DLBCL，且曾接受1-3種DLBCL之全身性療法，並於試驗當時不適用高劑量化療後之自體幹細胞移植(ASCT)後，或拒絕ASCT的病人。曾接受的全身性治療需包含一種CD20標靶治療。此試驗排除對象為重度肝臟功能不全(血清總膽紅素 > 3 mg/dL)及重度腎功能不全(肌酸酐清除率 $CrCL < 60$ mL/min.)的病人，以及目前或曾有具臨床意義的心血管、中樞神經系統(CNS)及/或其他全身性疾病病史的病人。此試驗也排除已知具「雙重/三重打擊」基因DLBCL病史的病人。

在最初三個週期裡，病人在每一個28天週期的第1天、第8天、第15天和第22天經由輸注接受12 mg/kg tafasitamab，加上第1週期第4天給予的起始劑量。之後在每一週期的第1天和第15天給予tafasitamab，直到疾病惡化。在前三次tafasitamab輸注之前的30至120分鐘時，給予退燒藥、組織胺H1和H2受體阻斷劑及葡萄糖皮質醇等前置藥物。

每個28天週期的第1天至第21天中，病人自行每天使用lenalidomide 25 mg，最多使用12個週期。

L-MIND 試驗共納入81名病人，年齡中位數為72歲(範圍：41至86歲)，其中89%為白人，54%為男性。81名病人中，74名(91.4%)的ECOG 表現分數為0或1分，7名(8.6%)的ECOG 分數為2分。先前接受治療種類數量的中位數為2種(範圍：1至4)，其中40名病人(49.4%)曾接受1種治療、35名病人(43.2%)曾接受2種前線治療、5名病人(6.2%)曾接受3種前線治療，並有1名(1.2%)曾接受4種前線治療。所有病人都曾接受含抗CD20的治療。8名病人經診斷為自低級別淋巴瘤轉變的DLBCL。15名病人(18.5%)具原發性難治疾病，36名病人(44.4%)對最近一次的治療缺乏療效，並有34名(42.0%)經rituximab治療缺乏療效。9位病人(11.1%)曾接受過ASCT。病人不適合接受ASCT的主要原因包含年齡(45.7%)、對救援性化療缺乏療效(23.5%)、共病症(13.6%)以及拒絕接受高劑量化療/ASCT(16.0%)。

1名病人曾接受tafasitamab，但並未接受lenalidomide。其他80名病人接受過至少一劑的tafasitamab和lenalidomide。L-MIND試驗納入的所有病人均依據當地病理學標準，診斷為DLBCL。然而，經中心的病理學審核，有10名病人不可歸為DLBCL。治療暴露持續時間中位數為9.2個月(範圍：0.23至54.67個月)。32名(39.5%)病人完成12週期的



tafasitamab，30名(37.0%)病人完成12週期的lenalidomide。

主要療效指標為最佳客觀反應率(ORR)，其定義為完全和部分反應者的比率，並由一組獨立審查委員會(IRC)執行評估。其他療效指標包括反應持續時間(DoR)、無惡化存活時間(PFS)及整體存活時間(OS)。療效結果匯整於表3。

表3：MOR208C203 (L-MIND)試驗中，復發型或難治型瀰漫性大型B細胞淋巴瘤患者的療效結果

療效指標	tafasitamab + lenalidomide (N = 81 [ITT]*)	
	截至2019年11月30日 (24個月之分析)	截至2020年10月30日 (35個月之分析)
主要指標		
最佳客觀反應率(依據IRC)		
整體反應率·n (%) (95% CI)	46 (56.8) [45.3, 67.8]	46 (56.8) [45.3, 67.8]
完全反應率·n (%) (95% CI)	32 (39.5) [28.8, 51.0]	32 (39.5) [28.8, 51.0]
部分反應率·n (%) (95% CI)	14 (17.3) [9.8, 27.3]	14 (17.3) [9.8, 27.3]
次要指標		
整體反應持續時間(完全+部分反應)^a		
中位數(月) (95% CI)	34.6 [26.1, NR]	43.9 [26.1, NR]

ITT=意向治療；NR=未達到。

*1名病人僅接受tafasitamab

CI：採Clopper Pearson法之二項精確信賴區間

a Kaplan Meier估算值

整體存活時間(OS)為此試驗的一項次要指標。經過中位數42.7個月的追蹤(95% CI:38.0; 47.2)後，整體存活時間中位數為31.6個月(95% CI：18.3；未達到)。8名由低惡性度淋巴瘤轉變為DLBCL的病人中，對於tafasitamab + lenalidomide的治療反應最佳：7名病人達到客觀反應(3名病人達到完全反應、4名病人達到部分反應)，1名病人疾病穩定。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

200 mg tafasitamab以Type I透明玻璃小瓶獨立包裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

未開封玻璃小瓶

請見藥品外包裝及瓶身標示。

回溶後藥液(稀釋前)

化學與物理性質上，使用中安定性經證實 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 下可達30天，或在 25°C 下可達24小時。
就微生物學觀點，藥液經回溶後均應立即使用。未立即使用時，使用者應負責維持儲存時間和條件，且一般於 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 下存放不超過24小時，除非藥液是在經控制且確效過的無菌環境下回溶。請勿冷凍或搖晃。

稀釋後藥液(輸注使用)

在 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 下，化學與物理性質上使用中安定性經證實可達14天，之後在不超過 25°C 環境下可保持安定達24小時。

由微生物學的角度來看，應立即使用經稀釋的藥液。如未立即使用，使用者應負責維持儲存時間和條件，且保存時間和條件不得在 $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 下超過24小時，除非稀釋作業於經管控且被驗證的無菌條件下進行。請勿冷凍或搖晃。

13.3 儲存條件

需冷藏保存($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$)。

13.4 儲存注意事項

請將藥瓶存放於外盒中，避免光照。

關於回溶和稀釋後藥液之儲存條件，請見13.2效期。

14 病人使用須知

不適用。

製造廠

原料：Incyte Biosciences
Technical Operation S.a.r.l. Avenue Des Sciences 12, Yverdon Les Bains, 1400, Switzerland

成品：Baxter Oncology GmbH Kantstraße 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

二級包裝廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠
桃園市中壢區中華路1段838號

藥商

電話 0800-086-288

台灣東洋藥品工業股份有限公司 台北市南港區園區街3-1號3樓